

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Emilien AZOULAY

Né le 16 octobre 1909, Les Trembles (Oran)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LA

DIPHTÉRIE DES ÉTUDIANTS
ET DES INFIRMIERS

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

INTÉRÊT DE LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE
CHEZ L'ÉTUDIANT EN MÉDECINE ET LE PERSONNEL HOSPITALIER

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Emilien AZOULAY

Né le 16 octobre 1909, Les Trembles (Oran)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LA
DIPHTÉRIE DES ÉTUDIANTS
ET DES INFIRMIERS
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

INTÉRÊT DE LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE
CHEZ L'ÉTUDIANT EN MÉDECINE ET LE PERSONNEL HOSPITALIER

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.			
ÉCALLE	} Clinique obstétricale		
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR TANON

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR CLÉMENT

Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

Témoignage de notre reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

1928. M. LE PROFESSEUR BEZANÇON
1928. M. LE PROFESSEUR GOSSET
1929. M. LE PROFESSEUR VAQUEZ
1929. M. LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

Externat :

- 1929-1930. M. LE PROFESSEUR CUNÉO, professeur
de clinique chirurgicale, Hôtel-Dieu.
1930-1931. M. LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU
M. LE DOCTEUR MORANCE (Hendaye).
1931-1932. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU
1932-1933. M. LE PROFESSEUR CHEVASSU
M. LE PROFESSEUR LEMAITRE
1933-1934. M. LE DOCTEUR BASCH, médecin des
Hôpitaux.
1934-1935. M. LE DOCTEUR CLÉMENT, Médecin des
Hôpitaux.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A M. LE DOCTEUR CHIRIÉ

LA DIPHTÉRIE DES ÉTUDIANTS ET DES INFIRMIERS

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Introduction.

La diphtérie sévit avec une relative fréquence, parmi le personnel médical et hospitalier des Hôpitaux de Paris.

Nous avons pensé qu'à la suite des recherches de MM. « Crouzon, Loiseau et Lafaille » (1) il était intéressant d'établir des statistiques de diphtéries contractées en service, et confirmant le bien-fondé de l'active campagne que mènent ces auteurs dans un milieu particulièrement exposé aux risques de contagion.

Schick, en 1913, injectant de la toxine diphtérique dans le derme, découvre une méthode, dont la haute portée pratique permet d'étudier les différents types d'immunité de l'individu vis-à-vis de la diphtérie. Cette méthode, d'une exécution simple et d'une innocuité absolue s'appliquait primitivement à l'enfant pour lequel la prophylaxie indivi-

1. Extrait *Bulletin Académie médecine*, 21 février, t. CIX, 1932.

duelle et collective de la diphtérie constitue un des plus gros chapitres de la médecine infectieuse.

Introduite en France par M. Weil-Hallé, en 1919, la réaction de Schick a subi ces dernières années des retouches importantes. MM. Ramon, Zœller, Vincent, sur un vaste champ d'expérience, l'étendaient à l'adulte et montraient la discordance existant entre les chiffres de Schick positifs trouvés par eux, et les chiffres primitifs trouvés par Schick, Park et Zuigher.

Récemment, Dopter, Meersman, Fricker, Renard continuaient ces études, en milieu militaire, et en tirent des conclusions prophylactiques dont « l'intérêt déborde largement le cadre des collectivités militaires ».

Parallèlement à ces derniers auteurs, L. Martin, Loiseau, Lafaille depuis 1926 (1), recherchaient le degré de réceptivité de l'adulte, soit dans les Hôpitaux, soit dans les écoles appelées à fournir le contingent hospitalier. Leurs rapports successifs à l'Académie de Médecine et les conclusions prophylactiques qu'ils en tirent font ressortir tous les avantages que l'on peut attendre de la vaccination par l'anatoxine dans les collectivités d'adultes ou la diphtérie règne à l'état endémique et dans les professions particulièrement exposées aux bacilles de Klebs-Löffler. Ce sont eux également qui ont fait les premiers essais de vaccination associée antity-

1. La vaccination antidiphtérique. Martin-Loiseau-Lafaille. Extrait des *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928, t. XLII.

phoparatyphoïdique-diphtérique, dans une école d'infirmières en 1926.

Depuis la magnifique découverte de l'anatoxine par G. Ramon (1923) et son essor dans le monde, les remarquables résultats de son application, sous le couvert de nombreuses publications se sont manifestés, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Toujours sous l'impulsion de Ramon et avec le concours de Zoeller, Dopfer, la technique et l'efficacité de la vaccination se sont améliorées. C'est ainsi que depuis 1930, la vaccination associée était introduite dans l'armée, et qu'en 1931, une loi rendait la vaccination antidiphtérique « *obligatoire* » chez tous les jeunes soldats reconnus réceptifs.

Dans les milieux hospitaliers, la vaccination antiphyque *obligatoire* marque le premier pas (1914) de la lutte prophylactique, et a pratiquement supprimé tous les cas de contagion typhoïdique.

Pourquoi n'en serait-il pas de même pour la diphtérie ? On peut s'étonner en effet, tant pour le personnel médical que le personnel hospitalier, de la résistance que l'on rencontre à faire admettre des mesures préventives dont l'utilité est évidente. Sans doute, l'Assistante publique recommande-t-elle (1) la vaccination anatoxique à son personnel dans la mesure où il est réceptif, mais celle-ci n'est pas imposée.

On se heurte à des difficultés d'ordre syndical

1. Circulaire de l'Assistance publique, 1929.

d'une part, et d'autre part, à des sentiments de crainte éprouvés à l'égard d'une vaccination, dont l'innocuité est généralement admise chez l'enfant, mais qui, chez l'adulte par la connaissance de quelques complications garde encore une réputation dangereuse. Ces quelques complications ne constituent pas un argument décisif et ne doivent, en aucune sorte, entacher le succès de la vaccination anatoxique.

Il faut également réfuter certaines opinions courantes et qui sont à la base de l'insouciance que l'on rencontre parmi le personnel hospitalier, à savoir : a) que l'on ne contracte plus la diphtérie au-dessus de 20 ans ; b) que le contact journalier des diphtériques suffit à créer un état d'immunité persistant. S'il y a du vrai dans ces assertions, nous verrons cependant, que dans bon nombre de cas, toutes les conditions sont requises, qui laissent l'étudiant et l'infirmière désarmés devant une maladie toujours redoutable.

Notre enquête menée dans les services d'Enfants et de Contagieux, nous permet d'établir des statistiques dont le mérite serait, pour le moins qu'on en puisse dire, d'être à l'origine de nouvelles recherches plus complètes dans ce sens. Il y a encore là, un chapitre bien spécial de prophylaxie difficile dans sa réalisation entière.

Personnellement nous serions satisfait, si, tout comme pour le soldat, la diphtérie prenait place dans une fiche établie au début des études médicales

et que l'on pourrait appeler fiche immunologique de l'étudiant, en appliquant les mêmes mesures au jeune personnel hospitalier. La diphtérie trouverait toute naturellement sa place dans un ordre de grandeur moindre, à côté d'autres affections contagieuses redoutables.

Première partie : Statistiques. Diphtéries graves. Diphtéries de moyenne intensité, voire même bénignes, constituant la majorité des cas, et comportant néanmoins des complications ennuyeuses (paralysies diphtériques, accidents sériques) et des conséquences pratiques (perte de temps), sur lesquelles nous insisterons.

Diphtéries chez les vaccinés. Diphtéries chez les porteurs de germe, autant de faits cliniques qui nous permettront de toucher aux conceptions actuelles de la diphtérie.

Deuxième partie : Etude de l'immunité naturelle de l'adulte vis-à-vis de la diphtérie, à l'aide de la réaction de Schick. Nous n'en prendrons que les éléments susceptibles d'appuyer notre thèse.

Troisième partie : prophylaxie de l'étudiant, et du personnel hospitalier. Précautions classiques, et surtout vaccination par l'anatoxine, vaccinations associées.

* * *

Nous ne voudrions pas terminer cette introduction sans adresser nos remerciements à ceux de nos maîtres qui nous ont guidé dans nos études.

Nous exprimons au D^r Robert Clément qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et aidé par ses conseils, notre reconnaissance pour tout ce qu'il nous a enseigné.

Nous adressons nos vifs remerciements à M. le Professeur Tanon, Membre de l'Académie de Médecine qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce travail.

Aux D^{rs} Loiseau. Au D^r Darré qui nous a fourni des observations.

A M. le Commandant Fricker, Médecin de l'Hôpital militaire de Strasbourg.

A M. le Médecin Capitaine Andrieu, Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Nous remercions également le Personnel des Hôpitaux qui nous a grandement facilité nos recherches.

CHAPITRE I

Statistiques.

L'établissement de ces statistiques a présenté certaines difficultés :

1^o Nécessité de recherches sur un nombre suffisant d'années, de façon à ce que les chiffres obtenus aient une certaine valeur.

2^o Les cas de contagion étant notés sur le livret individuel de chaque agent hospitalier, la Direction centrale de l'Assistance Publique ne pouvait nous fournir un statistique globale ; le travail demandé aurait été trop considérable.

Nous nous sommes adressés au bureau du personnel de chaque Hôpital, où nous avons pu relever le nombre de diphtéries contractées en service, ces 10 dernières années. Il va sans dire que nous n'avons relevé ces chiffres que dans les Hôpitaux spécialisés (1), enfant et contagieux ; Trousseau, Bretonneau ; Enfants-Malades ; Claude-Bernard.

D'autre part, on peut juger de l'imprécision de

1. Le nombre de diphtéries que nous aurions pu relever dans les autres hôpitaux serait très minime et déformerait le sens de nos statistiques.

-

certain points : observation individuelle, absence de réaction de Schick.

Cependant, les chiffres que nous avons obtenus sont exacts quant à leur valeur numérique ; agents hospitaliers temporaires, agents hospitaliers titulaires, infirmières, externes, internes.

Le Dr Clément et le Dr Darré nous ont fourni des observations dont certaines sont très complètes (antécédents des malades, réactions de Schick, etc.).

En dernier lieu, nous n'avons pas fait enter dans nos statistiques, les stagiaires, qui ne sont soumis à aucun contrôle de l'Assistance Publique. Nous croyons savoir que les cas de contagion parmi eux sont également fréquents. L'Hôpital Pasteur nous fournit quelques observations.

Nous donnons tout d'abord les chiffres globaux par hôpital :

Hôpital Trousseau	1923 à 1924 inclus	88 cas de diphtérie vraie
— Enfants-Malades	1928 à 1934	— 56 —
— Claude-Bernard	1931 à 1934	— 29 —
— Bretonneau	1925 à 1934	— 51 —
— Pasteur	depuis 20 ans	9 cas seulement dont 4 parmi le personnel hospit.

(Il faut tenir compte ici du nombre restreint du personnel, l'Hôpital Pasteur étant un hôpital à effectif réduit.)

La Direction centrale de l'Assistance Publique nous a donné quelques indications concernant les médailles des épidémies. Ces 2 dernières années, les

médailles décernées pour contagion diphtérique, au personnel ayant les meilleurs états de service (âge, contagions antérieures), atteignent le chiffre de :

1933. 9 diphtéries sur 18 médailles (scarlatine, rougeole, etc.)

1934. 7 — sur 14 médailles

Soit 50 % des médailles des épidémies.

En faisant l'analyse de ces statistiques, nous voyons que le personnel hospitalier revendique la grosse majorité des cas :

a) Trousseau (1925-1935) = 58 cas	} au total 109
b) Bretonneau (1925-1935) = 51 cas	
c) Enfants-Malades (1928-1934) = 56 cas	} 79
d) Claude-Bernard (1930-1934) = 23 cas	

Par contre, les étudiants (internes, externes) sont les moins touchés :

Trousseau, 1925-1935.	12	} 27
Bretonneau, 1925-1935.	15	
Enfants-Malades, 1928-1934.	4	} 11
Claude-Bernard, 1928-1934.	7	

Le tableau n° 1, où nous avons classé, autant que possible, les cas par année, nous permet de faire quelques déductions intéressantes.

1° La répartition variable des cas, tant pour le personnel hospitalier que pour le personnel médical. C'est ainsi que pour l'année 1934 :

Trousseau	11	} au total 33 cas. Personnel hospitalier.
Bretonneau ...	2	
Enfants-Malades	10	
Claude-Bernard	10	

TABLEAU I

Années	I	Trousseau		Bretonneau		Enfants Malades		Claude Bernard			
		P.H.	P.M.	P.H.	P.M.	P.H.	P.M.	P.H.	P. M.		
1925	}	5	1	3	3 par an en moyenne	Statistique à partir de 1928		Néant			
1926		4	3	5							
1927				9							
1928		19		4						2	1
1929				5						3	—
1930				4		14	—				
1931		9		4		8	1	8			
1932				7		12	3	4	2		
1933		10	6	4		6		2	2		
1934			11			2	10		10	3	
1935			2	4							
Jusqu'en mai											

Alors que les années 1927-1928-1929, ne donnent qu'un pourcentage très restreint.

Nous pouvons également noter les variations par année et avec chaque hôpital :

1934. Trousseau 11 cas ; Bretonneau 2 cas.

1930. Enfants-Malades 14 cas ; Bretonneau 4 cas ; Claude-Bernard : néant.

Groupées sur un nombre de 3 années :

1927	}	Trousseau 19 cas ; Bretonneau 18 cas ; Claude-Bernard 1 cas.
1928		
1929		
1930	}	Trousseau 13 cas ; Bretonneau 15 cas ; Enfants-Malades 34 cas ; Claude-Bernard 12 cas.
1931		
1932		

1932	}	Trousseau 21 cas ; Bretonneau 13 cas ; Enfants-Malades 28 cas ; Claude-Bernard, 14 cas.
1933		
1934		

Au total, 1927-1929 43 cas, sauf ceux de 1927 (Enfants-Malades).

1930-1932 74 cas.

1932-1934 76 cas.

Personnel médical :

1932	}	Trousseau 6 ; Bretonneau 6 ; Enfants-Malades 3 ; Claude-Bernard 4.
1933		

Au total 19 cas.

Ces diphtéries, survenant par cas isolés, se montrent plus nombreuses ces 4 dernières années.

Il paraît intéressant d'établir un pourcentage. Pour cela, nous avons recherché approximativement l'effectif médical de ces hôpitaux, sans compter les stagiaires puisque nous les avons éliminés de nos statistiques.

Enfants-Malades, 100 ; Trousseau, 60 ; Bretonneau, 60 ; Claude-Bernard, 30.

Nous voyons donc que :

1932	}	effectif 500 ; diphtéries contractées 19 ; soit en gros 4 diphtéries pour 100 étudiants.
1933		

Variations de la diphtérie dans le personnel hospitalier.

Nous avons vu que le personnel était le plus atteint. Les simples faits cliniques montrent que la diphtérie est beaucoup plus fréquente parmi le jeune

personnel, et principalement les agents hospitaliers temporaires, dont l'âge moyen est de 25 ans, et dont le recrutement est en grande partie formé de jeunes filles de la campagne.

Les pourcentages, basées sur les recherches d'effectif pour chaque hôpital, s'établissent comme suit :

Les agents services hospitalier temporaire A. S.

H. T.	12 cas %
Les infirmières titulaires	5 cas %
Surveillantes, infirmiers de laboratoire	2 cas %

Ces statistiques mettent en valeur des notions cliniques depuis longtemps acquises, à savoir :

1^o Le degré d'immunité moindre du rural, alors que le citadin, par des contacts répétés avec le bacille de Klebs-Lœffler, bénéficie d'un état d'immunité occulte.

2^o La notion de défense locale rhino-pharyngée, chez les sujets neufs dont l'immunité occulte est insuffisante. Le degré de réactivité propre à chaque individu, dans la lutte de l'organisme avec le bacille diphtérique, l'influence de l'âge.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ces différents points que les réactions biologiques (dosage antitoxine dans le sérum, Réaction de Schick), confirment dans la grande majorité des cas.

Il nous a paru également intéressant d'établir une relation entre les chiffres de la morbidité diphtérique à Paris et les chiffres de diphtéries, pour une profession particulièrement exposée.

TABLEAU II

Années	Paris		Etudiants et personnel hospitalier
	Morbidité (1)	Mortalité (2)	
1929	3.528	299	15 soit 4 $\frac{1}{2}$ pour 1000.
1930	2.664	237	48 soit 11 pour 1000.
1931	2.538	229	
1932	2.557	248	63 soit 14 pour 1000.
1933	2.099	178	

1. Les statistiques nous ont été fournies par M. le professeur Tanon à la Préfecture de Police.

2. Extrait du *Bulletin Académie Médecine*, 10 années application vaccination anatoxique. Séance 27 février 1934, t. CXI, n° 8.

Les indications de ce tableau sont les suivantes :

D'une part, la courbe de la morbidité diphtérique à Paris, a baissé dans de grosses proportions, sauf en 1932. La courbe de la mortalité suit à peu près la courbe de la morbidité. Sans doute voit-on là les heureux résultats de l'active propagande prophylactique et de la vaccination antidiphtérique.

D'autre part, la courbe de la morbidité diphtérique parmi le personnel hospitalier monte de 4 $\frac{1}{2}$ ‰ à 14 ‰, ces 4 dernières années.

Nous pouvons en conclure, dans une faible mesure, que la baisse de la morbidité, les gros progrès de l'hygiène générale, la remise en liberté des diphtériques aprèsensemencements négatifs, favoriseraient le développement d'un état de réceptivité plus marqué, par défaut d'immunité occulte et expliquerait

la grande proportion de Schick positifs qu'on rencontre à Paris.

Pour Fricker (1), ce pourcentage de Schick positifs évolués chez l'adulte serait de 44,4 %.

Ces faits mettent en valeur la nécessité d'une prophylaxie rigoureuse, recherche des sujets réceptifs et vaccination systématique de tous les éléments à Schick positif.

Nous remarquons cependant que dans quelques années, ces chiffres présenteront un intérêt bien diminué, du fait d'une plus grande diffusion de la vaccination par l'anatoxine dans tous les milieux et des résultats certains que l'on peut en attendre, pour le plus grand bien de la « santé publique ».

CONCLUSIONS.

Recrudescence des cas de contagion, ces dernières années ; la diphtérie sévit avec une trop grande fréquence parmi le jeune personnel hospitalier. Nous en donnerons plusieurs raisons :

a) Recrutement de ce personnel, sujets d'origine rurale, dont l'immunité est insuffisante et appelés, au premier contact avec le bacille, à contracter une diphtérie souvent sérieuse.

b) Augmentation de la réceptivité parmi le personnel des villes, due probablement à la baisse de l'immunité occulte.

1. La réaction de Schick et ses rapports avec l'endémie diphtérique en France. *Archives de médecine militaires*. Janvier 1935.

c) Surtout, comme nous avons pu en juger par notre enquête, insouciance basée sur des opinions en partie fausses. Il y a encore, à l'heure actuelle, un trop grand nombre d'étudiants et d'infirmières, appelés à fréquenter les services d'enfants et de contagieux, qui n'ont aucun renseignement sur le degré de leur réceptivité à l'infection lœfflérienne : absence de Schick et parmi ceux qui ont un Schick positif, il y en a encore trop qui refusent, ou esquivent la vaccination par l'anatoxine.

*
* *
* *

Diphthéries graves.

Parmi ces diphthéries, il existe des cas graves. Nous les retrouvons dans la proportion de 5 à 6 %.

Rarement des cas hypertoxiques, voire mortels (1 cas chez un étudiant faisant fonction d'externe. Bretonneau, 1931) ; le plus souvent des diphthéries sérieuses, à type submalin, avec signes de défaillance de l'organisme, compliquées, nécessitant une longue hospitalisation, un traitement intensif et prolongé, laissant derrière elle une asthénie qui met des mois à se réparer, préparant le sujet à d'autres infections.

On conçoit les gros inconvénients qu'elles peuvent entraîner : manque de préparation à un concours, perte d'une année scolaire, etc. Des inconvénients d'ordre analogue peuvent se présenter pour le per-

sonnel hospitalier, les infirmières temporaires qui préparent des examens, ou qui ne peuvent plus assurer leur service, etc.

Pourquoi n'y a-t-il pas de diphtéries malignes ? nous savons déjà que celles-ci sont plutôt l'apanage de l'enfant, en milieu épidémique et dans les salles d'hôpital où le bacille exalte sa virulence. Il est probable que l'adulte réceptif, possédant néanmoins de l'antitoxine spécifique dans son sang, engage la lutte avec plus de facilité, et que suivant son degré de réactivité antitoxique (1), il atténue plus ou moins la virulence du germe. Les sujets neufs, ayant une réactivité antitoxique moindre, font une diphtérie grave ; les sujets ayant un degré d'immunité occulte plus élevé fabriquent beaucoup plus facilement de l'antitoxine et sont plus accessibles au sérum antidiphtérique.

Nous allons donner quelques observations de ces diphtéries graves.

OBSERVATION I.

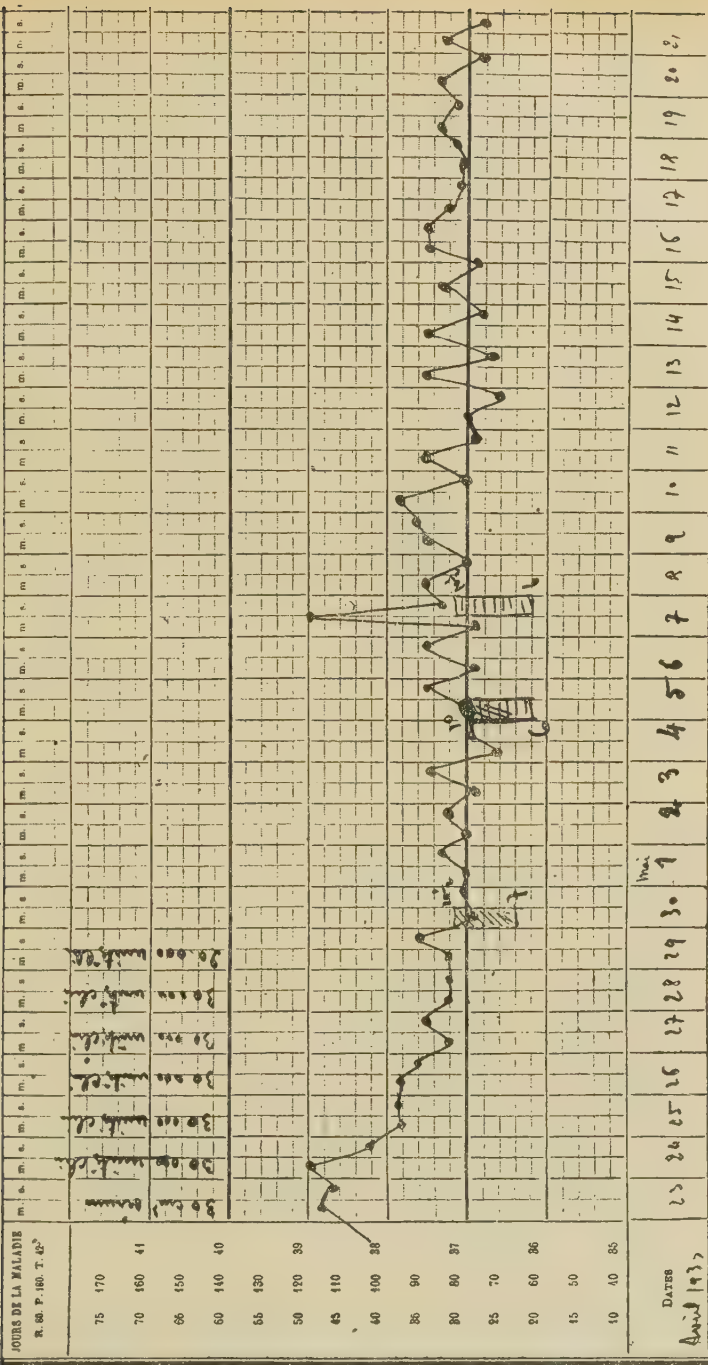
M^{lle} O..., 33 ans. A. S. H. Trousseau. Entrée le 23 avril 1933. Sortie le 2 juin 1933.

Présente de grosses amygdales rouges, gonflées, anfractueuses et cryptiques, recouvertes de volumineuses fausses membranes. Ganglions sous angulo-maxillaires tuméfiés.

Ensemencement nez et gorge montre du bacille moyen.

1. Zøller, *Presse médicale*, 26 mai 1926.

Zøller, *Société de Biologie*, 1928.



DATES

Avril 1932

mm.

25 26 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Le 23 avril, 30 cm³ de sérum antidiphtérique, puis encore 30.000 unités cliniques (sérum ordinaire).

Jusqu'au 29 avril, 30.000 unités cliniques tous les jours.

20 avril, 20.000 unités antitoxiques.

La température est peu élevée entre 38 et 37° 5. Tension basse 10 1/2-7.

La malade reçoit de la strychnine journellement, extrait surrénal, etc...

Le 30 avril, paralysie vélo-palatine. Pas de paralysies des membres.

Le 21 mai, paralysie oculaire.

Les examens de gorge pratiqués régulièrement montrent des bacilles moyens jusqu'au 24 mai. Strychnine, extrait surrénal tous les jours.

Sort le 2 juin 1933. Un ensemencement ne montre plus que des staphylocoques.

OBSERVATION II.

M. M. Gabriel. Etudiant. Trousseau. 31 juillet-29 août 1932.

31 juillet 1932 : Ensemencement nez, gorge : bacilles diphtériques moyens. Température 39°5.

Fausse membrane grisâtre, d'aspect grumeleux. Amygdale droite tuméfiée, pseudo-phlegmoneuse. Pas de fétidité. Adénopathie modérée sans périadénite. Le malade reçoit 50 cm³ de sérum ordinaire de l'Institut Pasteur, et 40 cm³ de sérum antigangréneux. Strychnine.

Le 1^{er} août 1932 :

La fausse membrane s'est étendue à l'amygdale gauche.

JOURS DE LA MALADIE
R. 66 P. 180 T. 42°

76 470

70 160 44

65 150

60 140 40

55 130

50 120 39

45 110

40 100 38

35 90

30 80 37

25 70

20 60 36

15 50

10 40 35

° C. état

50 + 10

50 + 30

50 + 50

50 + 70

50 + 90

50 + 110

50 + 130

50 + 150

50 + 170

50 + 190

50 + 210

50 + 230

50 + 250

50 + 270

50 + 290

50 + 310

50 + 330

50 + 350

50 + 370

Cholera

Cholera

Dates
Jan 31

31

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

Adénopathie plus marquée avec périadénite, le malade reçoit en 2 fois : 20 et 80 cm³ de sérum ordinaire et 40 cm³ de sérum antigangréneux. Strychnine. Température matinale 38°1. Température vespérale 37°1.

Le 2 août 1932 :

Aspect gris noirâtre, sphacélique avec phlyctène. Mais l'amygdale gauche semble régresser, adénopathie avec périadénite du côté droit. Reçoit en 2 fois 90 cm³ de sérum ordinaire. Strychnine, 20 cm³ sérum antidiphthérique.

Les 3 jours suivants, 20 cm³ de sérum antidiphthérique.

Eruption sérique au 8^e jour (Température 38°9-39° pendant 3 jours mais fugace, avec arthralgies.

L'ensemencement pratiqué au 20^e jour est négatif. Le malade sort guéri le 29, mais très asthénisé.

OBSERVATION III.

M^{lle} Marguerite B..., 36 ans.

Infirmière S. A. M. en stage à Trousseau en 193 .

Le 7 janvier 1933, gorge rouge. Le 11 janvier, fausses membranes peu étendues, mais toux rauque, et voix éteinte (croup). Reçoit 50 cm³ de sérum le 1^{er} jour, 50 cm³ 2 jours après, 50 cm³ 7 jours après. Ensemencement le 19 janvier : positif.

Aphone pendant 2 mois environ. Reste porteuse de germes pendant 6 mois.

Pas d'éruption sérique, mais douleurs articulaires internes et tenaces par périodes et par la suite ulcère variqueux.

La gravité de ces cas peut s'expliquer par l'hyperviru-

Ensemencement : bacille moyen. Le 5 reçoit 80 cm³ de sérum, le 6, 80 cm³ de sérum, le 7, 60 cm³ de sérum, légères traces d'albumine. Accidents sériques du 10 au 13, avec rechute le 15. Sort guérie le 19, après un ensemencement négatif.

Température entre 37°5 et 38°2.

OBSERVATION V.

M..., étudiant. Traité à l'hôpital Pasteur, 17 février 1933 au 11 mars 1933. Début par légère rhinite et pharyngite.

Le 17 février 1933, fausse membrane importante à droite, à gauche fausse membrane très réduite, adénopathie sous-maxillaire droite.

A reçu 60.000 unités de sérum antidiphthérique le 17 février 1933 et 40.000 unités le lendemain.

Resté porteur de germes pendant 8 mois.

OBSERVATION VI (Trousseau).

M^{lle} A... Marguerite, 16 avril au 30 avril 1927.

Ensemencement : bacilles longs et moyens. Reçoit 120.000 unités antitoxiques en 4 jours.

OBSERVATION VII.

M^{lle} Ch... Eugénie, 32 ans, 10 février 1929 au 28 février 1929. Trousseau.

Ensemencement nez, gorge : bacilles moyens. Reçoit 40.000 unités, les deux premiers jours.

Le 18, ensemencement : bacilles courts. Sort guérie le 22 février 1929.

OBSERVATION VIII.

M^{lle} B..., 23 ans, 13 août 1929 au 2 septembre 1929.

Ensemencement gorge: bacilles moyens. Reçoit 15.000 unités le 1^{er} jour et 15.000 par jour les 4 jours suivants.

Le 17, ensemencement : nez, staphylo, gorge : bacilles moyens le 21. Eruption sérique du 21 au 26. Crochet thermique.

Les ensemencements successifs montrent encore des bacilles moyens. Sort guéri le 3 septembre 1929.

OBSERVATION IX.

M^{lle} Ges... Reine, 27 ans. 22 janvier au 6 février 1932.

Ensemencement positif. Angine pseudo-membraneuse. Reçoit 40 cm³ de sérum antidiphtérique, les deux premiers jours, puis 20 cm³ les deux jours suivants. Accidents sériques du 27 au 2. Sort guérie, après un ensemencement négatif le 6 février 1932.

OBSERVATION X.

M^{lle} F. Andrée. Enfants Malades. 30 mars 1934. Sortie le 18 avril.

Schick +. Ensemencement positif, voile membraneux sur l'amygdale gauche. Fausses membranes en taches plus épaisses à droite.

Adénopathie gauche sans périadénite. Température 39°8. Traces d'albumine. T. A. 12 1/2-7 1/2. Rien d'anormal par ailleurs. Reçoit 30.000 unités antitoxiques le 30 et

le 31. Eruption sérique du 4 au 8 avril. Sort guérie, après ensemencement négatif le 18 avril.

D'autres observations montrent des diphtéries encore plus bénignes, guérissant en 8 jours, avec des doses très restreintes de sérum antidiphtérique.

* * *

Diphtérie chez les vaccinés.

OBSERVATION XI.

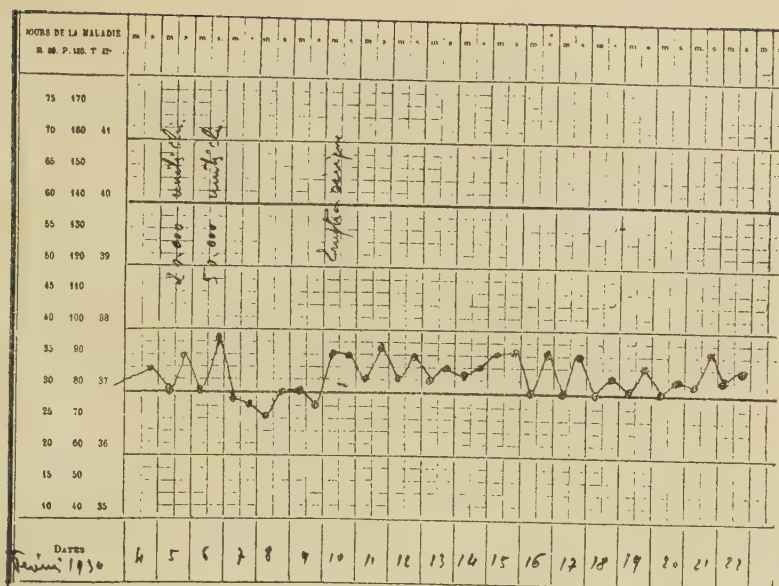
B... Léontine, 29 ans. Hôpital Trousseau, 4 février 1934 au 22 février 1934.

Il y a huit ans, a contracté une angine diphtérique traitée par le sérum, avec accidents sériques, douleurs articulaires très tenaces. Est restée porteuse de germes pendant très longtemps. A présenté des récides diphtériques à 2 reprises, traitées par le sérum.

Vaccinée ensuite en 1925. Phlegmon de l'amygdale en octobre 1934. Nouvel abcès le 15 janvier 1934. Se plaint à nouveau de la gorge le 1^{er} février. Apparition d'un enduit pultacé le lendemain. A l'examen enduit blanchâtre sur les amygdales, pas de fausses membranes typiques. Ensemencement le 4 février : Bacilles moyens. Reçoit 20.000 unités le 5 février et 5.000 le 6 février.

Eruption sérique peu importante le 11 février. 3 ensemencements se montrent encore positifs. Sort le 22 février guérie.

Température 37°2 le matin ; 37°8 le soir.



OBSERVATION XII.

Hb... Externe, traité à l'hôpital Pasteur.

Entré le 28 novembre 1932, sorti le 10 décembre 1932.

Vacciné par anatoxine en janvier-février 1932, 1, 2, 2 cm³. Pas de contrôle par Schick ou dosage anti-toxine sérum.

Se plaint de la gorge le 27 novembre 1932. Prélèvement aux Enfants-Malades, présence de bacilles diphtériques.

Petites fausses membranes nettes bilatérales, légère adéno-pathie. A reçu le 28, 20.000 unités, le 29, 20.000. Adré-naline. Chloro-calcion.

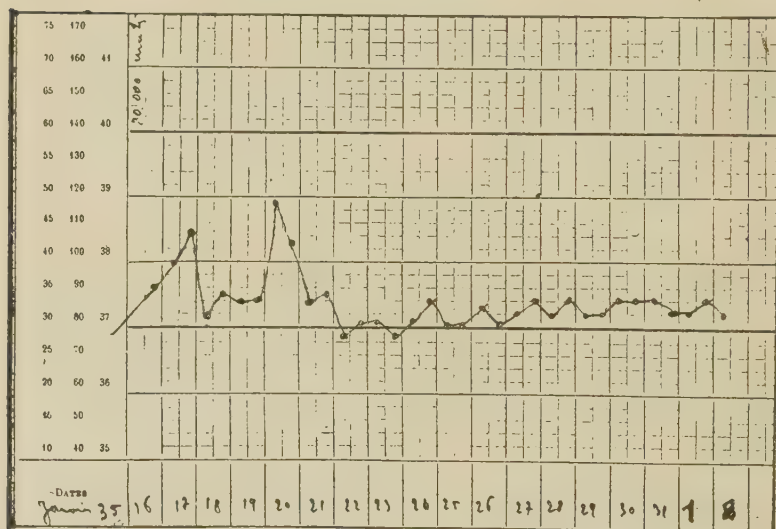
OBSERVATION XIII.

M^{lle} G... Simone, Enfants-Malades. Entrée le 16 janvier 1935. Sortie le 2 février 1935. Schick positif.

Vaccinée : 2 injections. 60 unités. Reçoit le 16, 20.000 unités cliniques. Léger accident sérique le 22, légère trace d'albumine. Le 28, ensemencement négatif. Sort le 2 février 1935 après un nouvel ensemencement négatif.

Température : 37°3-38°9 jusqu'au 23.

Température : 37°1-37°3 à partir du 23.



Diphtérie chez les sujets ayant déjà contracté une diphtérie antérieure.

OBSERVATION XIV (Enfants-Malades).

B... Violette, 33 ans, entrée le 12 novembre 1934, sortie le 19 décembre 1934.

Diphtérie traitée par le sérum en 1921.

Le 12, angine pseudo-membraneuse. Ensemencement positif. Reçoit 10.000 unités le 1^{er} jour (méthode de Besredka). Chlorure de calcium. Pendant 7 jours encore 10.000 unités.

Le 18 novembre, éruption sérique légère, légères traces d'albumine. Les ensemencements pratiqués tous les huit jours restent positifs. Le 11 novembre, ensemencement négatif et le reste jusqu'au 19 décembre, jour où la malade sort guérie.

Nous n'avons pu savoir si la réaction de Schick avait été pratiquée.

Température : 37°2-38°.

Nous pouvons y ajouter l'observation n° 11.

B... Léontine qui avait contracté la diphtérie en 1926, avec deux récidives en l'espace d'un an et a présenté, en 1934, une diphtérie sur le genre de laquelle nous aurons à revenir ultérieurement.

Nous n'avons pas fait entrer intentionnellement dans nos statistiques, les angines survenues chez les porteurs de germes. Nous en relevons en moyenne 4 à 5 cas par an et dans chaque hôpital.

OBSERVATION.

M^{lle} E... Renée, 19 ans 1/2. Enfants-Malades, 16 février 1934-4 mars 1934. Porteuse de germes.

Angine pseudo-membraneuse le 17 février. Ensemence-

ment : bacilles moyens. Reçoit le 17 février 30 + 30 cm³ de sérum antidiphtérique. Le 23, otite avec réaction mastoïdienne (paracenthèse). Le 3 mars,ensemencements négatifs.

Température : autour de 37°8 jusqu'au 23. A partir du 23, entre 38 et 38°9 (otite).

Ces observations nous montrent donc plusieurs éventualités.

Diphtéries de moyenne intensité, voire bénignes, mais pouvant se compliquer de paralysies diphtériques. Ennuyeuses d'autre part par la fréquence des accidents sériques (arthralgies, éruptions, température), laissant parfois le malade porteur de germes et dangereux pour son entourage.

Nous n'avons pu obtenir pour toutes, le contrôle de la réceptivité pour la réaction de Schick, c'est dire le nombre encore trop important de sujets qui ne sont pas contrôlés par la réaction de Schick, soit par insouciance, soit parce que l'on a négligé de pratiquer sur eux cette réaction.

Nous avons cependant, pour 2 d'entre elles, des indications précises, la réaction de Schick était positive, le sérum des 2 sujets n'ayant pas la quantité suffisante d'antitoxine pour assurer l'état réfractaire à la diphtérie. La majorité des contagions survenant dans ces conditions (Schick +), on comprend mal pourquoi l'on retrouve difficilement des statistiques de Schick dans les services spécialisés. La plupart des stagiaires, des externes ne s'y soumettent pas,

et parmi ceux qui ont une réaction positive, il en est beaucoup qui ne se font pas vacciner.

Nous insisterons au sujet de ces observations, sur la *fréquence des paralysies diphtériques*, que l'on retrouve dans les diphtéries bénignes dans la proportion de 15 à 20 %.

L'expérience a montré en effet qu'elles étaient rares dans les diphtéries toxiques, graves. Elles surviennent alors précocement, faisant partie du syndrome malin de la diphtérie.

Au contraire, elles sont fréquentes dans les diphtéries bénignes, traitées précocement par le sérum, et peuvent survenir tardivement, après que le malade ait acquis une *immunité active*, consécutive à sa diphtérie. Dans ces cas, et sans vouloir toucher à la pathogénie des paralysies diphtériques, il y a là des faits paradoxaux : si la rapide diffusion de la toxine soluble explique les paralysies précoces des diphtéries graves, elle ne peut plus expliquer l'apparition de ces paralysies tardives dans les diphtéries bénignes et qui sont la majorité. Il faut admettre que certaines races de bacilles peuvent donner des substances toxiques, particulièrement neurotropes, et différentes de la toxine soluble. Pour Rist, il pourrait s'agir d'endotoxines. De toute façon il s'agit là d'un problème difficile à résoudre et bien étudié ces derniers temps. (Modifications du liquide céphalo-rachidien (Guillain-Alajouanine), etc.).

Nous voulons insister à nouveau, sur la fréquence des accidents sériques, survenant à tout coup, au

8^e jour : éruptions de tout genre, arthralgies, adénopathies, ennuyeux parfois par leur intensité, leur tenacité, leurs récidives.

Nous reviendrons dans le chapitre suivant sur les diphtéries chez les porteurs de germes et chez les vaccinés.

CHAPITRE II

Immunité de l'adulte et diphtérie.

Avant la découverte de Schick (1913), de nombreux travaux avaient été faits concernant l'immunité naturelle, ou état réfractaire apparu spontanément à la diphtérie.

Au cours des premiers travaux sur la sérothérapie, Roux et Martin montraient que le sérum de chevaux normaux pouvait neutraliser la toxine diphtérique. D'autres auteurs montraient que le sérum d'individu sain n'ayant jamais eu la diphtérie pouvait présenter la même propriété.

Berhing et les auteurs allemands, à la suite des travaux de Roux et Martin, étudiaient l'immunité naturelle et mettaient en évidence, par dosage, le pouvoir antitoxique de certains sérums d'individus normaux.

Schick (1913), eut l'idée de mettre en évidence cette antitoxine, par une méthode indirecte, injection de toxine diluée dans le derme. Il pratiquait simultanément des dosages de sérum et arrivait aux conclusions suivantes :

Réaction positive, sous la forme d'une tache erythémateuse : sujet réceptif.

Réaction négative, sujet réfractaire ou naturellement immunisé, possédant une quantité d'antitoxine dans leur sérum, suffisante pour empêcher toute atteinte diphtérique. Ses élèves, Michiels, Löwenstein confirmèrent ses recherches. Cependant Schick avait déjà vu que certains sujets à réaction négative ne possédait pas d'antitoxine dans le sérum.

Kassovitz et Grœr (1914) concluaient que le pouvoir antitoxique que l'on constate dans le sérum d'individus normaux est de même nature que celui développé au cours de l'immunisation active (atteinte diphtérique antérieure).

La plupart des auteurs s'accordent donc à considérer l'immunité naturelle, comme étant due soit à une atteinte diphtérique antérieure fruste ou passée inaperçue (immunité occulte). Zuigher montre que les classes pauvres, soumises à la contagion, sont plus réceptrices que les classes riches, que les habitants des villes, soumis aux contacts occultes sont plus fréquemment immunisés que les habitants de la campagne.

A la suite des travaux de Berhing, Schick, on peut donc admettre que dans la majorité des cas, l'immunité naturelle est acquise par la fréquence des contacts occultes avec le bacille, et que l'état réfractaire peut être apprécié par la pratique de la réaction de Schick. Cependant il est certains cas, qui ne

peuvent faire entrer en ligne de compte cette immunité occulte, le sérum de ces sujets à réactions de Schick négatives ne présentant pas d'antitoxine. Il faudrait alors invoquer un état spécial d'indifférence de l'organisme vis-à-vis du bacille diphtérique.

DOSAGE DU POUVOIR ANTITOXIQUE DES SÉRUMS.

Berhing définit le titre de la toxine diphtérique, en dose minima léthale. Celle-ci est telle qu'injectée à un cobaye de 250 gr., elle le tue en 96 heures. Puis il mélange *in vitro* à un nombre connu de doses minima léthales une certaine quantité de sérum à étudier. Ce liquide, après séjour à l'étuve d'une demi-heure, est injecté sous la peau d'un cobaye de 250 gr.. On fait varier la quantité de sérum ajoutée à la dose de toxine employée, de façon à obtenir un produit qui tuera l'animal en 96 heures. L'unité antitoxique est définie comme correspondant à la quantité d'antitoxine nécessaire à la neutralisation *in vitro* de 100 doses minima léthales. Cette méthode présente une grosse cause d'erreur, celle de l'instabilité de la toxine.

Erlich modifia cette méthode. Il choisit comme étalon de comparaison un certain sérum antidiphtérique dit « Standart serum » dont une quantité déterminée représente l'unité. Cette quantité correspond à l'unité définie par Berhing. Pour faire l'étude d'un sérum, on fait un mélange d'une unité antitoxique d'Erlich avec une dose de toxine telle que

lorsque on injecte ce liquide à un cobaye il le tue en 96 heures. Puis on cherche quelle est la quantité de sérum qui, ajoutée à la même dose de toxine, reproduit un résultat identique.

Rœmer, Marx, modifient la technique d'Erlich. Ils déterminent la dose minima de toxine nécessaire pour obtenir une réaction *locale intradermique, constante* (œdème, rougeur) et étudient l'action du sérum sur cette dose. Cette méthode serait d'une grande sensibilité.

C'est cette dernière méthode qu'employa Schick pour doser le sérum des individus auxquels il pratiquait sa réaction.

RÉACTION DE SCHICK.

Nous n'insisterons pas sur la technique de la réaction de Schick.

Elle consiste en l'injection intradermique de $1/10$ cm³ de toxine diphtérique diluée de telle façon que chaque $1/10$ cm³ contiennent $1/50$ de la dose minima mortelle pour un cobaye de 250 gr. La réaction positive se traduit par l'apparition, en 24 à 48 heures, d'une zone rouge de 1 cm. de diamètre, parfois plus, avec infiltration légère des téguments. Cette réaction atteint son maximum vers le 4^e jour, persiste de 7 à 10 jours et laisse derrière elle une pigmentation durable de la peau, accompagnée parfois d'une fine desquamation. Elle indique un taux d'antitoxine inférieur à $1/30$ d'unité par centimètre cube.

Dans les cas négatifs, aucune réaction ne se produit, si ce n'est parfois la trace de la piqure sous forme d'une petite suffusion sanguine. Le taux d'antitoxine est égal ou supérieur à $1/30$ d'unité par centimètre cube.

La pratique de la réaction comprend 2 injections au niveau des avant-bras droit et gauche, une de toxine diluée véritable, l'autre de toxine diluée chauffée, afin d'éviter les erreurs dues aux protéines du milieu de culture.

La lecture des résultats, en général facile, peut prêter parfois à quelque doute.

LES CAS LIMITES.

Différents auteurs avaient déjà insisté sur cette notion (Vincent-Zœller). Fricker, tout récemment, insiste sur la connaissance des ces réactions limites. Il y a, dans ces cas, tous les intermédiaires entre une petite zone érythémateuse et une zone de rougeur du diamètre d'une lentille environ. Ces variations s'expliquent par le fait que le sujet a présenté des contacts plus ou moins fréquents avec le bacille et par la valeur toxigène variable de ce bacille. Ainsi le conflit toxine-antitoxine que représente la réaction de Schick est-il susceptible de présenter de grosses différences quand on veut le préciser par sa lecture cutanée.

A cette cause d'erreur, il faut ajouter des causes d'erreur beaucoup plus faciles à éviter et imputables

à de petites déféctuosités de technique. Cette notion implique la nécessité d'avoir des seringues correctes, bien étanches, de petit diamètre de façon à réduire au minimum la pression à exercer pour faire passer le liquide dans le derme ; des aiguilles extrêmement fines, à biseau très court de façon à ce que l'extrémité de l'aiguille puisse être contenue toute entière dans le derme. La stérilisation demande également quelques précautions. 2 seringues stérilisées à la vapeur sèche Poupinel, ou dans l'eau en ébullition suffisent. Par contre la stérilisation des aiguilles dans l'eau en ébullition peut amener des erreurs, du fait qu'elle peut provoquer une plus grande dilution de la toxine, très appréciable pour la petite quantité de toxine injectée. Il est préférable de passer l'aiguille à la flamme d'un bec Bunsen jusqu'au rouge et de pousser un peu de toxine diluée pour éliminer celle qui aurait pu être détruite par la chaleur. De cette façon une aiguille peut servir à pratiquer de nombreuses réactions dans la même séance.

Il est également recommandable de bien séparer la toxine vraie non chauffée et la toxine chauffée de façon à ne pas commettre l'erreur grossière d'intervertir les seringues et partant d'avoir des résultats contradictoires.

La dilution de la toxine doit être réalisée avec des pipettes stériles et exactement graduées. Elle s'effectue très simplement, la toxine délivrée par l'Institut Pasteur étant accompagnée du taux de dilution.

Cette toxine diluée s'altère rapidement, d'où la nécessité de son emploi dans un court délai (jusqu'à 24 heures), au contraire de la toxine pure que l'on peut conserver intacte pendant plusieurs mois à la glacière.

Pour la préparation de la toxine chauffée témoin, il suffira de la laisser pendant 2 à 3 minutes, à l'ébullition au bain-marie.

Il n'existe aucune contre-indication à la pratique de la réaction de Schick, qu'il ne faut craindre aucune complication d'ordre local ou général.

Une lecture trop précoce risque également de fausser les résultats. On ne peut, en effet, faire le départ de ce qui revient à la réaction vraie et de ce qui revient à la réaction protéinique (toxine chauffée). Il faut attendre 2 ou 3 jours pour voir celle-ci s'éteindre complètement sans laisser de traces, alors que la réaction vraie (toxine chauffée) persiste encore et desquame. Le 4^e jour semble être le jour de choix, car d'une part la réaction protéinique a déjà disparu, alors que la réaction véritable est à son maximum, et d'autre part, dans les cas où la toxine aurait diffusé dans l'hypoderme, ou bien dans les cas positifs faibles, une lecture plus tardive rendrait difficile l'interprétation des résultats.

Pour nous résumer, bonne dilution de la toxine, choix du matériel, technique sûre, le fait de ne pas se tromper dans l'injection des toxines, lecture semi-tardive, sont autant de facteurs qui limitent les causes d'erreur dans l'interprétation des résultats.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

Emprunté en grande partie à Fricker.

1^{er} *cas*. — Aucune réaction des 2 côtés, sauf parfois une très légère trace ecchymotique laissée par l'aiguille. La réaction est négative, le sérum du sujet contient plus de $1/30$ d'unité antitoxique par centimètre cube.

2^e *cas*. — Réaction du côté de la toxine non chauffée. Du côté de la toxine chauffée = 0.

Macule allant du rouge vif au rose, 2 cm. de diamètre dans les cas très positifs, à bords bien limités. Vers le 6^e jour la réaction pâlit, se cuivre et desquame, avec légère pigmentation.

La réaction est dite positive. Le sujet réceptif a un taux d'unité antitoxique inférieur à $1/30$ unité antitoxique par centimètre cube.

Mais il existe des cas limites, à partir du positif faible, tache plus petite, de faible diamètre. Il est préférable de considérer ces cas limites, comme étant positifs. Ces cas limites existent dans la proportion de 3 à 5 %.

3^e *cas*. — Réaction à droite et à gauche.

Taches à contours mal limités, déjà estompés au moment de la lecture. Aucune desquamation, ni pigmentation. Il s'agit de réactions protéiniques ou fausses réactions. Leur pourcentage est d'environ 2 à 3 %.

4^e cas. — Aucune réaction du côté de la toxine non chauffée. Réaction du côté de la toxine chauffée. Ce sont des cas très rares 1 %. Encore faut-il écarter toute erreur provenant de l'injection des toxines. Peut-être les sujets qui la présentent sont-ils hypersensibles aux protéines résultant de la toxine, alors qu'ils sont réfractaires à la toxine proprement dite).

A ce propos, Zøeller pratiquait également une injection intradermique de 2/10 de centimètre cube d'anatoxine diluée à 1/100, et les classait en 4 catégories :

Réaction de Schick +	}	sujet réceptif.
Anatoxi-réaction —		
Réaction de Schick +	}	sujet réceptif allergique.
Anatoxi-réaction +		
Réaction de Schick —	}	sujet allergique immunisé.
Anatoxi-réaction +		
Réaction de Schick —	}	sujet immunisé non allergique.
Anatoxi-réaction —		

*L'application de la réaction de Schick à l'étude
de l'immunité naturelle.*

La pratique de la réaction de Schick montre que l'enfant de 1 an est toujours réceptif à la diphtérie. Au-dessus de cet âge il présente un degré de réceptivité variable encore très accentué de 2 à 7 ans ;

Park et Zuigher donnent les chiffres suivants :

2 à 3 ans	70 % de sujets réceptifs	
7 à 10 ans	30 %	—
10 à 15 ans	20 %	—

Ces statistiques étendues à l'adulte, donnaient à Schick, Park, Zuigher, un chiffre variant entre 15 et 20 %, de sujets réceptifs.

Les recherches récentes et particulièrement en milieu militaire montrent des nombres beaucoup plus élevés.

Vincent-Pillod-Zœller :

47 % de S +, régiment de Metz, formé en grande partie de campagnards.

Rieux et Zœller :

51 % de S + chez les ruraux

33 % de S + chez les citadins.

Fricker, dans son remarquable travail sur la réaction de Schick et ses rapports avec l'endémie diphtérique en France, trouve de mai 1930 à novembre 1933, un pourcentage moyen de 51 % de S. +.

Nous-mêmes avons pratiqué, tout dernièrement, à Strasbourg, un nombre important de réactions de Schick, chez les jeunes recrues. Sur 913 soldats soumis à la pratique de la réaction, 531 sont « Schick + », donnant un pourcentage de 70 %. Dans ces cas sont compris les réactions à la limite de la positivité.

Nous en concluons, que les chiffres de réceptivité ont monté, ces 20 dernières années, de 17 % à 60 % de Schick +.

Influence de certains facteurs sur l'immunité naturelle.

INFLUENCE DE L'ÂGE. — L'immunité s'accroît avec l'âge, mais plus vite que l'âge (Fricker).

Fricker donne des statistiques intéressantes, et constate, pour une augmentation de 8 ans, une baisse de la réceptivité de 10 % de S. +.

INFLUENCE DE FACTEURS PATHOLOGIQUES. — La rougeole ne semble avoir aucune influence. Par contre, la grippe a une influence certaine sur l'augmentation de la réceptivité diphtérique.

De même nous insisterons sur les travaux récents de Zlagotoroff et Kostereff, montrant le fléchissement de l'immunité sous l'influence de la fatigue. Ces faits expliqueraient pour une petite part, la fréquence actuelle des diphtéries chez les sujets à réaction de Schick négative.

INFLUENCE DE DIPHTÉRIES ANTÉRIEURES. — La réaction de Schick se montre très souvent positive chez les sujets qui ont eu une atteinte diphtérique. La diphtérie n'a une action immunisante qu'à longue échéance. Dans les angines diphtériques frustes, l'immunité s'établit plus facilement que dans les angines diphtériques patentes.

Fricker ne trouve qu'une diminution de 3 % de Schick +, chez les individus lui ayant déclaré avoir eu une diphtérie antérieure à leur incorporation.

Nous-même, dans une observation, signalons un cas, où après plusieurs atteintes diphtériques et une vaccination, la malade avait contracté à nouveau une diphtérie.

L'immunité acquise dans le jeune âge peut se perdre à la longue ; d'autre part il y a des individus qui n'arrivent pas à s'immuniser après une diphtérie ou même après la vaccination.

Tous ces faits inclinent à penser qu'il n'y a pas de raison pour que le personnel médical et hospitalier soit moins atteint qu'ailleurs par la diphtérie.

Martin-Loiseau-Lafaille trouvent des chiffres variant entre 30 et 40 % de Schick +.

Langeron donne 37 % de S. + parmi les infirmières de crèches d'enfants.

Nos recherches à Trousseau donnent des chiffres moins importants :

1929	238 agents.	Réactions positives 40, soit 15 %.
1933	41 agents.	Réactions positives 8, soit 11 %.
1934	33 agents.	Réactions positives 3

Par contre, à Bretonneau :

1935 34 agents. Réactions positives 13, soit 40 %, et principalement chez les agents débutant en service de contagion.

Dans les différentes écoles d'infirmières, où ils ont pratiqué la vaccination anatoxique.

Loiseau et Lafaille :

Ecoles infirmières du comité défense

de la tuberculose, 1926 à 1932.... 55 % de Schick +

Ecoles sages-femmes Maternité Paris,	
1929-1933	64 %
	57 %
Infirmières de la clinique Baudeloc-	
que, 1929	32 %

Ecole infirmière de la Salpêtrière :

a) promotion 1931-1933.....	46 %
b) promotion 1932-1934.....	57 %

Parmi les étudiants nos recherches ont été encore plus difficiles. Listes égarées, réactions non pratiquées. Il aurait fallu entreprendre nous-même un grand nombre de réactions de Schick, parmi les jeunes étudiants, voir les variations avec celles pratiquées sur les étudiants de 4^e et 5^e année. Ce travail trop considérable n'a pas été entrepris.

Cependant Fricker, parmi les élèves officiers de réserve (médecins), pratiqua la réaction sur 40 d'entre eux et trouve une proportion de 47 %.

A Trousseau, sur 7 stagiaires, 4 présentaient une réaction de Schick positive.

On peut en conclure que si, parmi le vieux personnel, le pourcentage des réactions de Schick positif varie de 30 à 40 %, par contre chez le personnel des écoles, et les jeunes étudiants commençant leurs stages dans les hôpitaux, cette proportion est sensiblement plus forte, 40 à 50 %, et légitime la nécessité de mesures prophylactiques rigoureusement contrôlées.

D'autre part, l'infirmière et l'étudiant sont particulièrement exposés ;

a) Dans les salles de diphtéries, où souvent s'exalte la virulence du bacille. Examen de gorge, etc.

b) Dans les pavillons de scarlatineux.

c) Dans les consultations d'enfants.

d) Dans les services de chirurgie d'enfants où se glissent de nombreux porteurs de germes.

Dans les services d'oto-rhino-laryngologie.

Dans les laboratoires.

Nous avons vu, d'autre part, que les fatigues, un état grippal étaient capables de faire fléchir une immunité jusque-là suffisante.

Cependant les chiffres de diphtéries observées ne concordent pas avec le nombre de Schick positifs. Outre la grosse valeur des méthodes prophylactiques classiques, il faut voir une prépondérance de la défense locale rhino-pharyngée de l'individu, sur son immunité générale. Il faut également penser que certains sujets à Schick +, ont néanmoins un taux d'antitoxine dans le sang, voisin de 1/30 d'unité, et que le contact répété avec le bacille, voire même des angines frustes, activeront rapidement le développement d'une immunité suffisante. La réactivité antitoxique propre à chaque individu joue un rôle certain dans le déterminisme des atteintes diphtériques. Ces notions peuvent être résumées dans le tableau suivant :

	Réceptivité ou défense locale —	Immunité générale réactivité antitoxique —	
A	+	—	{ Infection facile Immunisation difficile
B	+	+	{ Infection possible Immunisation facile
C	—	—	{ Infection difficile Immunisation difficile
D	—	+	{ Infection difficile Immunisation facile

CONCLUSIONS.

D'une part les faits cliniques, d'autre part les réactions biologiques (réaction de Schick) nous paraissent concorder pleinement dans le même sens.

Telle explication que l'on entrevoyait, par la seule clinique, est confirmée par la réaction biologique.

a) Fréquence des diphtéries chez le jeune personnel : fréquence également de Schick +.

b) Fréquence des diphtéries bénignes.

Schick +, mais à la limite du taux antitoxique.

Schick — porteurs de germes.

Schick — vaccinés.

Diphtéries antérieures.

Nous voudrions revenir sur une de nos observations. Diphtérie chez un porteur de germes.

Dans nos statistiques nous notions un pourcen-

tage de 5 à 6 % de porteurs de germes, par année et par hôpital, avec 2 ou 3 cas d'angines.

Si dans certains cas, ces angines ont tout l'aspect d'une angine érythémateuse ou pultacée, la réaction de Schick pratiquée permet de juger s'il s'agit d'une angine diphtérique vraie.

Une réaction de Schick négative (1) indique que l'infection loëflérienne n'est pas en cause et qu'il s'agit d'une angine banale chez un porteur de germes.

Une réaction de Schick positive, indiquerait une angine diphtérique vraie chez un sujet insuffisamment immunisé. En général, ce sont des diphtéries bénignes.

Il reste la question des diphtéries chez les sujets à Schick négatif.

L'étude déjà entreprise de la diphtérie chez les vaccinés, Lereboullet et Gournay, Lesné, 1929, Porez (Lille), M^{lle} Fayot (thèse), faisait ressortir tout l'intérêt de la réaction de Schick pour infirmer ou affirmer l'existence de la diphtérie. Ce cadre pouvait s'élargir davantage aux sujets présentant des angines déclarées positives et survenant chez des sujets à Schick antérieurement négatif, non vaccinés, mais naturellement immunisés. Certaines d'entre elles revêtent comme chez les vaccinés, le même caractère de bénignité.

1. Dopter, La notion des angines banales chez les porteurs de germes. *Bulletin Académie de médecine*, 18 décembre 1934.

Dopter étudie 70 angines survenues chez des jeunes soldats à Schick négatif.

Une réaction de Schick pratiquée avant toute injection de sérum. montrait :

55 sujets à Schick négatif : Angines banales chez porteurs de germes.

15 sujets à Schick positif : Il reste 15 diphtéries, y compris les porteurs de germes qui ne sont pas encore immunisés.

Cette réduction du nombre de diphtéries vraies chez les sujets considérés comme immunisés et non vaccinés est intéressante à retenir, en raison des controverses sur la valeur de la réaction de Schick.

Il faudrait donc s'expliquer ces défaillances de la réaction de Schick.

1^o Une technique défectueuse ;

2^o Erreurs d'interprétation. Erreurs de laboratoire.

3^o Cas limites, sur lesquels nous avons insisté (Fricker).

Enfin récemment, Jensen incrimine un défaut possible de concordance entre le sens de la réaction et la valeur antitoxique des humeurs.

Meersman, Friess, Renard, Thiry avaient fait des observations analogues.

Zlatogoroff et Kostereff (C. R. S. Biologie, n^o janvier 1931, invoquaient un fléchissement de l'immunité (fatigue, anergie déterminée par certaines infections intercurrentes).

Récemment Meersman (1) insiste de nouveau sur la discordance entre le sens de la réaction de Schick et la valeur antitoxique des humeurs, et met en relief le peu de sécurité qu'offre le seuil de négativité de 1/30 d'unité antitoxique.

1. La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative, *Presse médicale*, 10 avril 1935.

CHAPITRE III

Prophylaxie de la diphtérie dans les milieux hospitaliers.

Précautions classiques.

Il serait superflu d'insister sur ces précautions.

Examen des gorges : ne jamais se mettre en face, examiner en oblique, pour éviter autant que possible la projection rhino-pharyngée.

Faire usage du miroir protecteur.

Port de blouses de protection. Lavage des mains avant et après l'examen dans une solution antiseptique. Des injections rhino-pharyngées, gargarismes instillations dans le nez.

Eviter les fatigues, les petites infections des voies respiratoires.

POUR LE PERSONNEL HOSPITALIER.

I. Durant le service.

a) Port obligatoire de la blouse de protection pour les soins à donner aux enfants. Chaque box d'isolement est muni de 2 ou 3 de ces blouses.

L'agent en revêt une au moment de son entrée dans le box et ne la quitte qu'après avoir donné les soins.

b) Lavage des mains avec une solution antiseptique après les soins donnés aux enfants.

c) Savonnage et brossage des mains.

II. *Après le service.*

Lorsque le personnel cesse ou interrompt simplement son service :

a) Chaque agent même logé dans le pavillon où il assure son service se débarrasse de ses habits de travail et les dispose dans un placard mis à sa disposition par la surveillante.

b) Savonnage et brossage des mains qui seront plongées dans une solution antiseptique.

c) Lavage de la figure.

d) Gargarismes, instillations nasales.

Immunisation provoquée.

La vaccination anatoxique.

Nous ne citerons que pour mémoire les premiers essais de vaccination 1912-1913.

En Allemagne, Berhing employait mélange toxine et sérum antidiphthérique en proportions variables. Puis mélange toxine-antitoxine saturé ou non (Vaccin T. A.), ou encore flocculat toxine-antitoxine. Parallèlement Park poursuivait des essais identiques aux Etats-Unis.

Inconvénients de ces méthodes.

Préparation difficile. Choisir toxine et antitoxine bien stabilisée.

Déterminer le L. +, fixer et ajuster les proportions de toxine et antitoxine.

Contrôler la toxicité du mélange (cobaye) à différentes reprises.

Prendre les précautions afin que le mélange une fois préparé puisse se conserver et non se dissocier.

Eviter les erreurs de dosage (on a noté des accidents mortels).

D'autres inconvénients surgissent.

Manque de preuve absolue sur la valeur antigène du mélange.

Immunité très lente à s'établir, 4 à 6 mois, contrôlée par réaction de Schick. Rhoads signale que 67 infirmières présentaient encore une réaction positive après 3 mois.

Manque de stabilité de certains mélanges toxine-antitoxine, tels que ceux dont la composition répond à 1/10 L. +.

Présence de protéine sérique d'origine équine, donnant des accidents sériques ou sensibilisant le sujet et le préparant à des accidents lors d'injections ultérieures de sérum équin.

Tels étaient les inconvénients de ces méthodes,

motivant le doute et l'abstention des Hygiénistes en France.

Cependant de timides essais étaient pratiqués, en 1921-1922, par Renaux et Lévy. Ils n'utilisaient plus le mélange toxine-antitoxine à excès de toxicité, mais proposaient un mélange à excès d'antitoxine préparé extemporanément et d'exécution peu pratique.

Rohmer à Strasbourg proposait également un vaccin américain T. A.

DÉCOUVERTE DE L'ANATOXINE.

En 1922, G. Ramon (1) découvrait et étudiait le phénomène de floculation dans les mélanges de sérum antidiphtérique et de toxine spécifique ; cette étude amena un nouveau procédé d'appréciation facile et exacte du pouvoir antitoxique du sérum et de la valeur antigène de la toxine.

Cette étude l'amenait en 1923, à la découverte d'une substance nouvelle, dérivée de la toxine diphtérique, l'anatoxine. La toxine, traitée par action combinée du formol et de la chaleur ménagée, se transformait en une substance qui perdait toute nocivité mais gardait une valeur antigène intrinsèque comme le démontrait la réaction de floculation.

La toxine était traitée par le formol dans la pro-

1. Voir *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 1, janvier 1928.

portion de 4 ‰, puis exposée à la température de 38°-40°, durant 1 mois.

Les travaux de Ramon (1) démontrent l'inocuité absolue, le grand pouvoir antigène intrinsèque, accru parallèlement à celui de la toxine, la stabilité de l'anatoxine.

Dès lors Ramon, Zœller, Loiseau, s'attachèrent à montrer la durée de l'immunité provoquée, et constatent (par dosage suivant la méthode Erlich ou Rœiner) que celle-ci pouvait se prolonger pendant 4 ans.

EXTENSION DE LA VACCINATION ANATOXIQUE.

A partir de 1923, l'anatoxine prend une extension rapide, appliquée surtout à la prophylaxie individuelle et collective de l'enfant.

On pratiquait 3 injections de 1/2, 1 et 1 1/2 cm³ d'anatoxine titrant 10 unités au centimètre cube, à 3 semaines d'intervalle chacune.

Le pourcentage d'immunisés atteignait 90 %.

Au fur et à mesure de la diffusion anatoxique (1) (Etats-Unis, Amérique du Sud, Allemagne, Etats Europe centrale, U. R. S. S.) la technique s'améliorait. Le titre de l'anatoxine est actuellement élevé à 20-30 unités au centimètre cube, ce qui permet d'effectuer la vaccination en 2 injections, séparées à 3 semaines d'intervalle et donnant un pourcentage d'immunisés de 98 %.

1. Voir *Revue d'Immunologie*, t. I., janvier 1935.

De même Ramon, Zoeller, dans des expériences sur l'immunisation des chevaux, constataient que l'adjonction d'autres substances telles : poudre de tapioca, chlorure de calcium, augmentait le pouvoir antigène de l'anatoxine. C'est le principe des diverses vaccinations associées, à l'étude actuellement dans les collectivités militaires. Loiseau-Lafaille vaccinent depuis 1926 des écoles d'infirmières par la vaccination associée antityphoparatyphoïde diphtérique et montre les résultats excellents de cette méthode.

De même Dopter, 1931, institue la vaccination anatoxique obligatoire, et l'associe à la vaccination antityphoïdique. Meersmann (1) en rapporte les heureux résultats.

VOIES D'INTRODUCTION DE L'ANATOXINE.

La voie de choix est la voie sous-cutanée.

Son efficacité est certaine. L'immunité apparaît rapidement, commence à se développer peu après la première injection, et n'atteint son complet développement que 15 jours au plus tôt après la deuxième injection. Elle persiste pendant de longues années, et s'accroît sous l'influence de l'immunité occulte.

Sauf les contre-indications évidentes pour le bon sens même, maladies aiguës, mauvais état général, affections rénales, il n'existe pas de contre-indication à la vaccination anatoxique. La tuberculose,

1. Meersman, Vaccination associée dans l'armée. *Archive médicale militaire*, janvier 1932.

en dehors des poussées évolutives ne constitue pas une contre-indication. Chez certains sujets très allergiques, asthmatiques, tuberculeux, etc., une anatoxi-réaction (Zøeller) 2/10 cm³ d'anatoxine à 1/100, pourrait permettre de prévoir quelques petites complications.

La rhino-vaccination (Zøeller) avait été essayée. Malheureusement elle est insuffisante, comme l'ont montré les recherches de Loiseau-Lafaille (1), elle ne doit constituer qu'une mesure d'exception.

RÉACTIONS VACCINALES.

Plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, elles se rencontrent dans 10 % des cas.

Réactions locales : rougeur avec œdème. On a signalé des abcès.

Réaction générale : malaises, T° à 38°, durant 24 heures.

Nous avons essayé avec le Dr Robert Clément, la vaccination par voie rectale.

Pour ce faire, nous instillions à 2 lapins de même poids, de l'anatoxine dans le rectum.

LAPIN n° 1. — Poids 1 kgr. 670. Anatoxine intra-rectale.
1/2 cm³ de vaccin + huile de vaseline.

Le 6, 7, 8, 9, 10 mai, 5 injections ; repos 15 jours.

1/2 cm³ vaccin.

25, 27, 29, 30, 31 mai et 1^{er}, 2, 3 avril.

Le 12 avril, dosage antitoxine Institut Pasteur (nous n'avons pas eu les résultats).

Le 10 mai, inoculation sous-cutanée de $1/2 \text{ cm}^3$ de toxine diphtérique à $1/600$ (dose mortelle).

Mort le 14 mai.

LAPIN n° 2. — Poids 1 kgr. 830. Anatoxine pure.

Mêmes instillations. 4-10 mai, inoculation sous-cutanée de $1/2 \text{ cm}^3$ de toxine diphtérique diluée à $1/600$ (dose mortelle).

Mort le 15 mai.

LAPIN TÉMOIN n° 3. — Poids 2 kgr. 265.

Le 4 mai, inoculation $1/2 \text{ cm}^3$ de la toxine diluée à $1/600$.

Mort le 7 mai.

La voie rectale s'est donc montrée inopérante.

Pour nous résumer :

Outre les précautions d'usage, et le dépistage des porteurs de germes, à isoler dans la mesure du possible, et à contrôler par des Schick, la prophylaxie du personnel hospitalier repose sur la vaccination anatoxique.

Parmi le personnel et les étudiants en activité dans les hôpitaux, recherche de l'état réceptif, réaction de Schick et vaccination de tous les sujets à Schick positif.

Vaccination en 2 injections $1 \text{ et } 2 \text{ cm}^3$ à 3 semaines intervalle.

Parmi le jeune personnel et les étudiants commençant leurs études, recherche également de l'état réceptif, et vaccination anatoxique associée à la vaccination antityphoïdique, suivant la nouvelle méthode actuelle.

3 injections à 3 semaines d'intervalle de :

2 cm³ du vaccin mixte de l'Institut Pasteur, ou

2 cm³ du mélange extemporané { 1 cm³ T. A. B.
1 cm³ anatoxine dipht.

Conclusions.

Cette courte étude a pour but de montrer l'intérêt de la vaccination par l'anatoxine, chez l'étudiant en médecine et le personnel hospitalier.

Nous avons établi des statistiques dans les Hôpitaux d'enfants et les services de contagieux : les chiffres de diphtérie contractées en service se révèlent plus importants qu'on aurait pu le supposer, et plus particulièrement chez le personnel hospitalier.

Ces statistiques donnent les pourcentages suivants, par an :

Etudiants : 8 diphtéries pour cent étudiants en moyenne.

Personnel hospitalier : 18 pour cent (cf. statistiques, p. 15).

et confirment l'utilité des recherches effectuées depuis 1926 par MM. Crouzon-Loiseau-Lafaille, dans les milieux hospitaliers. Ces auteurs insistent également sur le pourcentage élevé de réceptivité dans ces milieux et sur les difficultés qu'ils rencontrent dans le personnel, pour faire admettre une vaccination dont l'efficacité est universellement reconnue.

Aussi firent-ils leurs premiers essais (1926) dans les écoles d'infirmières appelées à fournir le contingent hospitalier (Ecole des Infirmières de la Salpêtrière, etc.). Ainsi se trouve réalisée une méthode de prophylaxie vraiment efficace, puisque toutes les infirmières des hôpitaux seront dans 2 ou 3 ans, vaccinées, dans la mesure où elles sont réceptives (Schick +), avant ou tout au début de leur entrée dans les hôpitaux.

Nous pensons qu'il devrait en être de même pour les étudiants. Les recherches récentes ont montré qu'il y avait parmi eux un nombre important de Schick positifs (40 %). Certes, certains sont vaccinés, mais combien y en a-t-il, qui ayant un Schick positif, ne se soucient pas d'une mesure préventive, évidente ? Ils sont encore la majorité.

Nous estimons que l'on devrait réorganiser cette prophylaxie sur des bases plus solides, établir une fiche immunologique pour le personnel et pour l'étudiant où la diphtérie prendrait une place importante.

Pour les étudiants de première année, recherche de la réceptivité, par l'épreuve de Schick, et vaccination associée antityphoïdique et antidiphtérique, pour les Schick +, typhoïde seulement dans les cas où le Schick est négatif.

Depuis la mémorable découverte de l'anatoxine par Ramon (1922) la vaccination antidiphtérique a progressé d'une façon importante (technique, efficacité). Les vaccinations associées ont été pratiquées

dans les collectivités militaires (1930) et donnent depuis des résultats remarquables.

Ces mesures de prophylaxie sont à la base de la disparition de la diphtérie dans le personnel.

Pour nous résumer :

Prophylaxie : a) au début des études ;
b) en cours d'études.

a) Pour les étudiants *au début de leurs études*, établissement d'une fiche immunologique (1). « Variolo, typhoïde, diphtérie. » et vaccination associée antityphoparatyphoïdique, diphtérique.

b) Vaccination par l'anatoxine de tous les étudiants présentant un Schick positif, *au cours des études*.

La typhoïde, depuis la vaccination obligatoire (1914) a pratiquement disparu. On peut espérer, en appliquant ces mesures, voir disparaître les cas de contagion diphtérique, tant chez le personnel hospitalier que chez l'étudiant.

1. Cette fiche immunologique comprendrait avant tout : la tuberculose dont la prophylaxie est actuellement bien étudiée dans les milieux hospitaliers (Rist) radio systématique, cuti réactions.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

